

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

JC979 U.S. PTO  
10/046575  
01/16/02

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 9月24日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第271077号

出 願 人

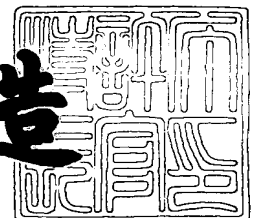
Applicant(s):

株式会社昭栄

2001年11月30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3105701

【書類名】 特許願  
【整理番号】 SYOU11-002  
【提出日】 平成11年 9月24日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/04  
【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

株

式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 西住

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

株

式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 和弘

【特許出願人】

【識別番号】 599101829

【氏名又は名称】 株式会社昭栄

【代理人】

【識別番号】 100080159

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡辺 望稔

【電話番号】 3864-4498

【選任した代理人】

【識別番号】 100090217

【弁理士】

【氏名又は名称】 三和 晴子

【電話番号】 3864-4498

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006910

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9908926

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

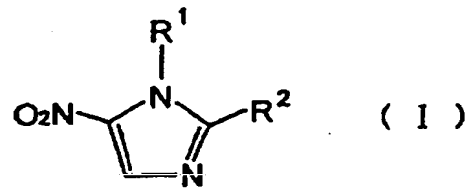
【発明の名称】 皮膚疾患治療用および／または皮膚組織改善用外用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】

(A)



(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  は、それぞれ独立に、直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルキルアルコール基であり、水酸基、ベンジル基、フェニル基、シクロアルキル基、エーテル基、および／またはアミノ基を有していてもよい。) で示されるニトロイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩と、

(B) 抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質および局所麻酔剤から選ばれる 1 種類以上の薬剤成分とを有効成分として含有する複合製剤からなる皮膚疾患治療用および／または皮膚組織改善用外用剤。

【請求項 2】

前記 (I) で示される化合物が、2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethanol である請求項 1 に記載の外用剤。

【請求項 3】

薬剤成分 (B) が抗真菌剤および副腎皮質ホルモン剤である請求項 1 または 2 に記載の外用剤。

【請求項 4】

ニトロイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩 (A) の含有量が製剤中 0.1～20 重量%である請求項 1～3 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 5】

抗真菌剤の含有量が製剤中 0.0005～2 重量%である請求項 1～4 のい

れかに記載の外用剤。

【請求項 6】

副腎皮質ホルモン剤の含有量が製剤中 0.0001～1 重量%である請求項 1～5 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 7】

抗菌剤またはサルファ剤の含有量が製剤中 0.001～5 重量%である請求項 1～6 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 8】

抗ヒスタミン剤の含有量が製剤中 0.001～10 重量%である請求項 1～7 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 9】

抗アレルギー剤の含有量が製剤中 0.001～10 重量%である請求項 1～8 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 10】

抗炎症剤の含有量が製剤中 0.001～5 重量%である請求項 1～9 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 11】

抗生物質の含有量が製剤中 0.0001～5 重量%である請求項 1～10 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 12】

局所麻酔剤の含有量が製剤中 0.001～5 重量%である請求項 1～11 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 13】

製剤の pH が 3.0～9.0 の範囲内にある請求項 1～12 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 14】

皮膚真菌症（足部白癬、体部白癬、股部白癬を含む白癬）、湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症、女子顔面黒皮症、ビダール苔癬、放射性皮膚炎、日光皮膚炎、皮膚欠乏性湿疹、接触皮膚炎を含む）、皮膚そう痒症（蕁麻疹様苔癬、ストロ

フルス、固定蕁麻疹を含む）、虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色秕糠疹、ジベルバラ色秕糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、紅皮症（悪性リンパ腫による紅皮症を含む）、慢性円板症エリテマトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷（瘢痕、ケロイドを含む）、凍瘡、天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、痔核、アトピー性皮膚炎、酒さ、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰カンジダ症）、癬風、腋臭または外傷を含む皮膚疾患の治療のために使用する請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の外用剤。

【請求項 15】

色素沈着、肝斑、雀卵斑、瘢痕等の皮膚組織改善のために使用する請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚疾患治療用および／または皮膚組織改善用外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

皮膚疾患は炎症、蕁麻疹、I g E で表されているアレルギー等や菌やウイルス等などによって様々な原因がある。例えば、虫さされ、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎などの患者は、掻痒感やその違和感等によりその部位を掻くため、菌やウイルス等によりさらに症状を悪化させることも多い。そのような皮膚炎群は、1 種類の菌やウイルスでなく、各種複合的な菌やウイルス等の存在によって起こることが知られているが、疾病の出現、症状など個人差があり、また同一人であっても個所等によりそれぞれ異なっている。症状が悪化した皮膚では例えば、代表的なものではMRSA、MSSA、CNS、M. Furfur (Pityrosporum) などの菌やウイルス等がみられる。

【0003】

現在、皮膚疾患治療には主として副腎皮質ホルモン剤が使用されており、症状

に応じて多種多様な副腎皮質ホルモン剤が使用されている。しかしながら副腎皮質ホルモン剤は、優れた治療効果を有するものの、長期にわたる使用あるいは治療の中での使用中止などにより、顕著な副作用がみられ、その治療効果が現れても複雑な副作用等に悩まされているのが現状である。

しかしながら一方、副作用の懸念により副腎皮質ホルモン剤を微量に塗布した場合には、その治療効果がほとんど現れないことが知られている。

【 0 0 0 4 】

たとえば、アトピー性皮膚炎及びその関連する皮膚疾患やその他の皮膚疾患に最も使用されている副腎皮質ホルモン剤すなわちステロイド系抗炎症剤は、優れた治療効果を有するものの、長期にわたる経口投与により腎不全、糖尿病、視床下部、下垂体、副腎皮質系機能の抑制などが起こるなどの全身的副作用がみられる。また外用剤の形態であっても、局所的には皮膚感染症の悪化、副腎皮質ホルモンに特有な挫瘡などの皮膚症状の副作用を示すことが多く、投与期間中または投与中止後における癬痕、肝斑、雀卵斑等、また投与中止後におけるリバウンドの問題も厚生省及び医学会、薬学会において社会問題として指摘されている。

【 0 0 0 5 】

特にアトピー性皮膚炎に関しては、新聞、雑誌などで社会問題として取り上げられ、本等出版物でステロイド剤について問題視されているように、この原因の特定されていない疾患に関し、症状を持つ患者とその家族は日々掻痒感や痛み、不眠等の諸症状に悩まされ、病・医院での治療の他、民間治療等に頼っているのが実状であり、各大学、病院等、治療機関もこれといった治療法は確立されていない。

【 0 0 0 6 】

例えばステロイド剤を使用するに当たりその使用方法の「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」（平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究及び平成 9・10 年度厚生省科学研究：分担研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成」より（1999 年発行））が、一部の医療機関に配布されているように研究班まで存在し、一方、医療機関等で治療しないとする皮膚疾患を患っている患者が民間療法や宗教等において行う数々の治療上の問題も発生して

いるのが現状である。

このため副作用のない、より有効なアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患治療用および皮膚組織改善用外用剤の開発が早急に望まれていた。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記のような皮膚疾患治療の現状に鑑みて、副作用がなく優れた治療効果を得ることができる皮膚疾患治療用および皮膚組織改善用外用剤を提供することを目的としている。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、皮膚疾患治療および皮膚組織改善を目的として鋭意検討したところ、トリコモナス症や赤痢アメーバに対する治療薬であり、これまでに何らアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患に検討されていなかったメトロニダゾールに、優れたアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患に治療効果があることを見出した。

本発明者は、さらに検討を重ねたところ、このメトロニダゾール系化合物と、ステロイド剤などの他の特定薬剤成分とを安定に配合して複合製剤とすることにより、他の特定薬剤成分の使用量が、単剤での使用量に比べて極めて少量（例えば10～20分の1程度）であっても有効な治療効果を示し、しかもたとえばこれまでのステロイド系抗炎症外用剤に見られるような副作用（投与中止後のリバウンド等）もみられないという知見を得た。また試験、治療の結果、治療前より点在した皮膚組織の色素沈着、瘢痕、肝斑、雀卵斑等が減少、消失する事も新発見して本発明を完成するに至った。

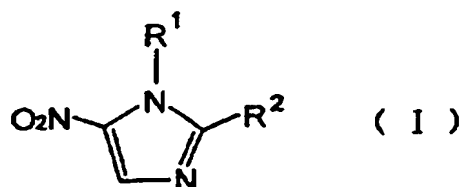
【0009】

すなわち本発明は、



【化 2】

(A)



(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  は、それぞれ独立に、直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルキルアルコール基であり、水酸基、ベンジル基、フェニル基、シクロアルキル基、エーテル基、および／またはアミノ基を有していてもよい。) で示されるニトロイミダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩と、

(B) 抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質および局所麻酔剤から選ばれる 1 種類以上の薬剤成分とを有効成分として含有する複合製剤からなる皮膚疾患治療用および／または皮膚組織改善用外用剤を提供する。

【0010】

前記 (I) で示される化合物は、2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethanol すなわちメトロニダゾールであることが好ましい。

上記外用剤のうちでも、薬剤成分 (B) が抗真菌剤および副腎皮質ホルモン剤であり、特に有効成分として (A) メトロニダゾールと、抗真菌剤および副腎皮質ホルモン剤を含む外用剤が好ましい。

【0011】

ニトロイミダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩 (A) の含有量は、製剤中 0.1～20 重量%であることが望ましい。

【0012】

(B) 薬剤成分として配合されたときの各成分の製剤中の含有量は、以下のとおりである。

抗真菌剤が含有されるとき量は、0.0005～2 重量%であることが望ましい。

副腎皮質ホルモン剤が含有されるとき量は、0.0001～1 重量%である

ことが望ましい。

抗菌剤またはサルファ剤が含有されるとき量は、0.001～5重量%であることが望ましい。

抗ヒスタミン剤が含有されるとき量は、0.001～10重量%であることが望ましい。

抗アレルギー剤が含有されるとき量は、0.001～10重量%であることが望ましい。

抗炎症剤が含有されるとき量は、0.001～5重量%であることが望ましい。

抗生物質が含有されるとき量は、0.0001～5重量%であることが望ましい。

局所麻酔剤が含有されるとき量は、製剤中0.001～5重量%であることが望ましい。

【0013】

また製剤のpHは、3.0～9.0の範囲内にあることが望ましい。

【0014】

上記のような外用剤は、皮膚真菌症（足部白癬、体部白癬、股部白癬を含む白癬）、湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症、女子顔面黒皮症、ピダール苔癬、放射性皮膚炎、日光皮膚炎、皮膚欠乏性湿疹、接触皮膚炎を含む）、皮膚そう痒症（蕁麻疹様苔癬、ストロフルス、固定蕁麻疹を含む）、虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色斑糠疹、ジベルバラ色斑糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、紅皮症（悪性リンパ腫による紅皮症を含む）、慢性円板症エリテマトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷（瘢痕、ケロイドを含む）、凍瘡、天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、痔核、アトピー性皮膚炎、酒さ、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、腋臭、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰カンジダ症）、癩風または外傷を含む皮膚疾患の治療のために使用することができる。

【0015】

また本発明に係る外用剤は、色素沈着、肝斑、雀卵斑、癍痕等の皮膚組織改善のために使用することができる。

【0016】

【発明の実施の形態】

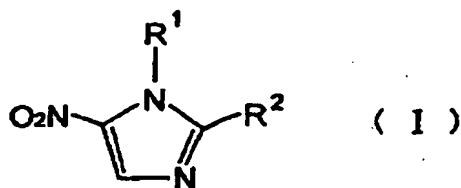
本発明では、(A) 下記式 (I) で示されるニトロイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩と、

(B) 抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質および局所麻酔剤から選ばれる 1 種類以上の薬剤成分とを有効成分として含有する複合製剤からなる皮膚疾患治療用および／または皮膚組織改善用外用剤が提供される。

【0017】

(A) メトロニダゾール系化合物

【化 3】



ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  は、それぞれ独立に、直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルキルアルコール基であり、水酸基、ベンジル基、フェニル基などの芳香族基、シクロアルキル基、エーテル基、および／またはアミノ基を有していてもよい。

【0018】

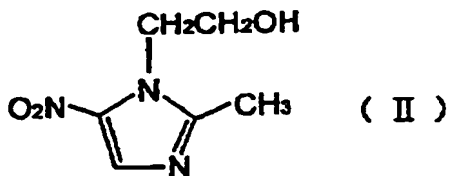
上記置換基  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルキルアルコール基は、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチレンなどのアルキル基など、またそれらのアルコール類などである。

【0019】

本発明では、上記式 (I) で示されるニトロイミダゾール誘導体のうちでも、特にメトロニダゾール (2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethanol) が好まし

い。メトロニダゾールは、下記式 (II) で示される。

【化 4】



【0020】

上式 (I) で示されるニトロイミダゾール誘導体は、その薬理学的に許容される塩を形成していてもよい。塩は特に限定されないが、無機酸塩、有機酸塩が例示でき、水酸基に他の保護基を有する場合も本発明に含まれる。例えば、ハロゲン化水素酸、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸、酢酸、プロパン酸、安息香酸、クエン酸、乳酸などの有機酸等またはそれらの塩を挙げることができる。

【0021】

本発明では、有効成分 (A) として、ニトロイミダゾール誘導体およびその塩から選ばれる 2 種以上を併用してもよい。

なお本明細書では、ニトロイミダゾール誘導体およびその塩を、単に「メトロニダゾール系化合物」と称することもある。

【0022】

化合物メトロニダゾール (2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethanol) については、1957 年ローヌ・プーラン・ローラー社 (フランス) Jacob によって合成されたニトロイミダゾール誘導体のうち本剤メトロニダゾールが、前述したように強い抗トリコモナス作用を有することが Cosar 及び Julou によって発見された。1959 年に Durel が初めてヒトトリコモナス症に本剤を用いてトリコモナス原虫が消失したことを報告した。また赤痢アメーバに対しても強い抗菌力を持つ。さらに、その他の嫌気性菌に対しても経口投与および局所的投与に対しても殺菌作用を有していることが報告され、その作用機序は、このメトロニダゾールのニトロ基が微生物により還元され、これが微生物の DNA の二重鎖切断などの機能障害を起こし、分裂増殖を制御するためと考えられている。

しかしながら、これまでに何らアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患に検討されていなかった。

【0023】

本発明の検討によれば、メトロニダゾールは、単剤であっても塗布後、おだやかにその治療効果がみられる（軽度のアトピー性皮膚炎を患っている患者であればその効果は1～2日後に確認できるが、重度の患者であれば効果は約3～7日後にならないと確認できない）。ただし、治癒までの期間や治癒率はステロイド外用剤と何ら変わらず、またステロイド外用剤の治療後における色素沈着、瘢痕、角質の硬化等の副作用やリバウンドといったような副作用はメトロニダゾール外用剤にはみられない。

【0024】

化合物メトロニダゾール系化合物は、毒性の弱い物質であるが、強力な殺菌作用を有しており、また皮膚科学的には毒性のない物質である。すなわちメトロニダゾールのニトロ基がアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患の原因となる原体に対して作用しヒトの皮膚を改善するものと思われる。

よって本発明は、これまで何らアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患を含め、抗アレルギー剤として検討されていなかったメトロニダゾールを、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患治療用および／または皮膚組織改善用外用剤中に必須成分の1つとして含む点に特徴がある。

【0025】

〔毒性試験〕

メトロニダゾールは従来の経口投与では副作用症例数は少ないが発疹などの過敏症、舌苔、食欲不振、悪心、胃部不快感、下痢、腹痛など消化器症状、白血球、暗赤色尿など、また、長期投与によりまれに末梢神経障害の副作用や、膣壁への投与では、ときに掻痒感、膣壁充血などの局所刺激等の副作用が報告されている（引用文献：第十三改正日本薬局方解説書）。

また、メトロニダゾールのその急性毒性は、経口投与にてマウスにて4, 300 mg/kgと報告され（引用文献：フラジール膣錠（塩野義）1998年6月改訂第2版医薬品インタビューフォーム）、亜急性毒性ではラットにメトロニダ

ゾールを 25, 50 mg/kg/日を 1 ヶ月経口投与し体重曲線、一般状態、血液所見、肝・腎機能、組織学的所見も対照群に比較し変化は認められなかったと報告され（引用文献：フラジール錠（塩野義）1998年6月改訂第2版医薬品インタビューフォーム）、また、慢性毒性ではラットにメトロニダゾールを 75, 150, 300 mg/kg/日を 18 週間経口投与したところ、体重増加は 300 mg/kg/日投与群に抑制がみられたが、血液所見では正常であり、組織所見では 300 mg/kg/日投与群の雄に精子形成減少があったほかはすべて正常であったことが報告されている（引用文献：フラジール錠（塩野義）1998年6月改訂第2版医薬品インタビューフォーム）。

すなわちメトロニダゾールは、過剰な経口投与においても毒性の少ない物質であることが分かる。さらに本発明は、外用剤であり、極めて安全性が高い。

#### 【0026】

##### （B）他の薬剤成分

本発明に係る外用剤は、上記のような（A）メトロニダゾール系化合物とともに（B）抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質および局所麻酔剤から選ばれる 1 種類以上の薬剤成分を有効成分として含有している。

#### 【0027】

抗真菌剤としては、例えば塩酸クロコナゾール、塩酸ネチコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸ミコナゾール、チオコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾールを含むイミダゾール系化合物などが挙げられる。

#### 【0028】

副腎皮質ホルモン剤としては、例えばアムシノイド、オキシメロン、カンレノ酸カリウム、吉草酸酢酸プレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、コハク酸ヒドロコルチゾン、コハク酸プレドニゾロン、酢酸クロルマジノン、酢酸コルチゾン、酢酸ジフロラゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸パラメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、酢酸メテノロン、ジフルプレドナート、ジプロピオン酸ベタメタゾン、デ

キサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、ファルネシル酸プレドニゾロンゲル、ブデソニド、フランカルボン酸モメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオロメトロン、フルドロキシコルチド、プレドニゾロン、プロピオン酸アルクロメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸デキサメタゾン、プロピオン酸デプロドン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウムまたはそれらの誘導体などの副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）が挙げられる。

#### 【0029】

抗菌剤またはサルファ剤としては、例えばエノキサシン、塩化メチルロザニリン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフフロキサシン、ピペミド酸三水和物、ピロミド酸、フレロキサシン、レボフロキサシン、アセチルスルファメトキサゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジメトキシシン、スルファチアゾール、スルファフェナゾール、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトピラジン、スルファメトミジン、スルファメチゾール、スルファメラジン、スルファモノメトキシシン、スルフイソキサゾール、スルフイソミジン、スルフイソミジンナトリウム、ホモスルファミンを含むまたはそれらの誘導体などが挙げられる。

#### 【0030】

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸トリプロリジン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、シメチジン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、パモ酸ヒドロキシジン、ファモチジン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、メキタジンを含むまたはそれらの誘導体などが挙げられる。

【0031】

抗アレルギー剤としては、例えばアステミゾール、アンレキサノクス、イブジラスト、エバスチン、塩酸アゼラスチン、塩酸エピナスチン、塩酸オザグレル、塩酸セチリジン、オキサトミド、クロモグリク酸ナトリウム、セラトロダスト、タザノラスト、テルフェナジン、トシル酸スプラタスト、トラニラスト、フマル酸エメダスチン、フマル酸ケトチフェン、プランルカスト水和物、ペミロラストカリウム、レピリナストを含むまたはそれらの誘導体などの抗アレルギー剤化合物などが挙げられる。

【0032】

抗炎症剤としては、例えばアクタリット、アセメタシン、アスピリン、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アンフェナクナトリウム、アンピロキシカム、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ウフェナマート、エトドラク、エピリゾール、エモルファゾン、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、塩酸ブプレノルフィン、塩酸ペンタゾシン、エンフェナム、オキサプロジン、グリチルレチン酸、クロタミトン、ケトプロフェン、ザルトプロフェン、ジフルニサル、ジクロフェナクナトリウム、スプロフェン、スリンダク、チアプロフェン、テノキシカム、トリメチンナトリウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニフルム酸、ピロキシカム、フェナセチン、フェニルブタゾン、フェノプロフェンカルシウム、フェルピナク、フェンブフェン、ブコローム、ブフェキサマク、プラノプロフェン、フルルビプロフェン、フロクタフェニン、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン、ベンダザック、ヘパリン類似物質、マレイン酸プログルメタシン、メクロフェナム、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウム、ロベンザリット二ナトリウム、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物を含むまたはそれらの誘導体などの抗炎症剤化合物が挙げられる。

【0033】

抗生物質としては、例えばアセチルキタサマイシン、アセチルスピラマイシン、アムホテリシンB、アモキシシリン、アンピシリン、一硫酸カナマイシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンエステル



ート、塩酸アクリルピシリン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸クリンダマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル、塩酸セフォチアムヘキセチル、塩酸セフカペンピボキシル、塩酸セフメノキシム、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸バンコマイシン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ドキソルピシリン、塩酸バカンピシリン、塩酸パルミチン酸クリンダマイシン、塩酸バンコマイシン、塩酸ピブメシリナム、塩酸ブレオマイシン、塩酸ミノサイクリン、塩酸リンコマイシン、塩酸レナンピシリン、カルベニシリンナトリウム、キタサマイシン、クラブラン酸カリウム、クラリスロマイシン、グリセオフルペン、クロキサシンナトリウム、クロラムフェニコール、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、サイクロセリン、酢酸ミデカマイシン、シクラシリン、ジクロキサシリンナトリウム、シッカニン、ジョサマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、スルベニシリンナトリウム、セファクロル、セファゾリン、セファトリジンプロピレングリコール、セファドロキシル、セファピリン、セファマンドールナトリウム、セファレキシン、セファロチンナトリウム、セファロリジン、セフィキシム、セフォキシチンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、セフォペラゾンナトリウム、セフジトレンピボキシル、セフジニル、セフスロジンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフチブテン、セフテラムピボキシル、セフピラミドナトリウム、セフブペラゾンナトリウム、セフボドキシムプロキセチル、セフメタゾールナトリウム、セフラジン、セフロキサジン、セフロキシムアキセチル、セフロキシムナトリウム、チカルシリンナトリウム、テトラサイクリン、トシル酸スルタミシリン、トブラマイシン、トリコマイシン、ナイスタチン、バリオチン、パルミチン酸クロラムフェニコール、ピペラシリンナトリウム、ピマリシン、ファロペネムナトリウム、プロピオン酸ジョサマイシン、フェネチシリンカリウム、フェノキシメチルペニシリンカリウム、ベンジルペニシリンカリウム、ベンジルペニシリンベンザチン、ホスホマイシンカルシウム、マイトマイシンC、ミデカマイシン、メタリン酸テトラサイクリン、ラタモキセフナトリウム、リファンピシリン、硫酸アストロマイシン、硫酸アミカシン、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸ネチルマ

イシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ベカナマイシン、硫酸ペプロマイシン、硫酸ポリミキシンB、硫酸ミクロノマイシン、硫酸リボスタマイシン、リン酸クリンダマイシン、ロキシスロマイシン、ロキタマイシンを含むまたはそれらの誘導体などの抗生物質化合物が挙げられる。

【0034】

局所麻酔剤としては、例えばアミノ安息香酸エチル、塩酸オキシプロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、塩酸プロカイン、塩酸メピバカイン、塩酸リドカイン、オキセサゼイン、リドカインを含むまたはそれらの誘導体などの局所麻酔剤化合物が挙げられる。

【0035】

本発明の外用剤は、薬剤成分（B）として、上記のような抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質および局所麻酔剤から選ばれる1種類を含んでもよく、また2種類以上を含有していてもよい。

【0036】

<複合剤>

本発明の外用剤は、上記のような（A）メトロニダゾール系化合物と、（B）薬剤成分とを有効成分として含む複合製剤からなる。

この複合製剤（外用剤）の（A）および（B）以外の成分については後述するが、複合製剤全重量を100重量%とすると、製剤中の上記（A）メトロニダゾール系化合物の含有量は、0.1～20重量%、好ましくは1～20重量%、さらには1.6～20重量%であることが望ましい。なおこの上限量は、外用剤調剤上からみると、より好ましくは10重量%、さらに好ましくは5重量%である。

【0037】

また薬剤成分（B）として配合される各薬剤成分の製剤中の配合量（含有量）は、メトロニダゾール系化合物（A）の治療効果に基づき、メトロニダゾール系化合物が覆いきれない菌やウイルス等の殺菌作用、抗炎症作用等を補助、増強さ

せ得る量であって、かつ薬剤成分（B）の副作用等や薬理学的な薬理効果の所見に基づき決定され、それぞれ違ってくるが、本発明では、通常、以下の量であることが好ましい。

【0038】

抗真菌剤が含有されるとき量は、製剤中、0.0005～2重量%、好ましくは0.01～0.5重量%であることが望ましい。

副腎皮質ホルモン剤が含有されるとき量は、製剤中、0.0001～1重量%、好ましくは0.001～0.1重量%であることが望ましい。

抗菌剤またはサルファ剤が含有されるとき量は、製剤中、0.001～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%であることが望ましい。

抗ヒスタミン剤が含有されるとき量は、製剤中、0.001～10重量%、好ましくは0.01～5重量%であることが望ましい。

抗アレルギー剤が含有されるとき量は、製剤中、0.001～10重量%、好ましくは0.01～5重量%であることが望ましい。

抗炎症剤が含有されるとき量は、製剤中、0.001～5重量%、好ましくは0.005～0.5重量%であることが望ましい。

抗生物質が含有されるとき量は、製剤中、0.0001～5重量%、好ましくは0.001～0.1重量%であることが望ましい。

局所麻酔剤が含有されるとき量は、製剤中、0.001～5重量%、好ましくは0.01～5重量%であることが望ましい。

【0039】

製剤中に薬剤成分（B）を上記配合量（含有量）で含有していると、十分にその目的とする薬理効果が認められる。しかも上記のような薬剤成分（B）の量は、これを単剤などで用いる通常の使用量に比べて極めて微量である。たとえば副腎皮質ホルモン剤の量は、通常の副腎皮質ホルモン剤外用薬の量に比べて20分の1程度であるが、後述の試験例で示すように同等の薬理効果がある。

【0040】

なお酒さ治療用または悪臭除去用治療薬として、0.8～1重量%のメトロニダゾール単剤（例文献：病院薬局製剤 第4版日本病院薬剤師会編1%フラ

ジェル軟膏、0.8%メトロニダゾールゲル)が試験された例があるが、特に優れた治療効果を示すものではなかった。

【0041】

また薬剤成分(B)すなわち抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤の薬効も知られている。この薬剤成分(B)は、現在市販されている製剤または薬理学的に考えられる量より微量であれば副作用もほとんど認められないが、しかし皮膚疾患において効果的な治療は望めない。

本発明はメトロニダゾール系化合物(A)を主薬とし、上記の薬剤成分(B)を効果的な治療は望めないと考えられている微量で配合することで、副作用のない各種皮膚疾患の治療により良き最適な外用剤が得られている。

【0042】

このように(A)メトロニダゾール系化合物と、薬剤成分(B)とを組み合わせることによって、薬剤成分(B)が通常使用量に比べて極めて少量でも、優れた薬効があり、しかも副作用を示さないことは本発明者によって初めて見出された知見である。また(B)薬剤成分だけでは治療効果のあまり望めなかったものであっても、(A)メトロニダゾール系化合物との複合剤とすることによって治療効果が得られるもの、あるいは速効性が得られるなどの効果もある。

【0043】

本発明の複合剤(外用剤)の有効な皮膚疾患などは、後述するが、上記薬剤成分(B)は、目的や症状の程度によりなどに応じて適宜に選択し、組み合わせることもできるが、たとえばアトピー性皮膚炎等の重度または難治性の皮膚疾患の治療には、抗真菌剤および微量の副腎皮質ホルモン剤を配合することが好適であり、特にこのとき(A)はメトロニダゾールであることが好ましい。すなわち有効成分として、メトロニダゾール、抗真菌剤および微量の副腎皮質ホルモン剤の三剤の組み合わせがその治療にもっとも適している。

【0044】

さらに一例を挙げれば、潰瘍性皮膚疾患の治療には、(B)薬剤成分として、抗生物質を含む複合剤が適している。またたとえば(B)薬剤成分中の抗ヒスタ

ミン剤は、(A)メトロニダゾール系化合物との複合剤とすることによって、かゆみ止の速効性が得られた。

【0045】

本発明の複合剤からなる外用剤は、(A)および(B)を複合せず、メトロニダゾール単剤の外用剤または(B)薬剤成分の外用剤よりも、より一層優れた治療効果があるが、これは皮膚疾患が多種多様な菌やウイルス等により引き起こされ、それぞれ1剤ではその菌やウイルス等に対する抗炎症効果が限られ、複合剤にすることにより薬物がそれぞれにあった菌やウイルス等に対して殺菌もしくは炎症を抑えるものと考えられる。

【0046】

したがって症状の軽い白癬に罹患している患者には、たとえばメトロニダゾール単剤の外用剤を用いても治療効果があるが、症状が重度の患者には、本発明のメトロニダゾール系化合物(A)と抗菌剤(B)との複合剤である外用剤を投与すると、メトロニダゾール単剤よりも速効性、およびより効果的な治療効果が得られ、望ましい。

【0047】

本発明では、必要に応じて本発明の複合剤(外用剤)と、メトロニダゾール単剤とを併用することもできる。例えば同じアトピー性皮膚炎に罹患している同一患者であっても、罹患場所により化膿している部位がある場合には、メトロニダゾールと抗生物質とを組合わせた複合剤である本発明の外用剤を、一方化膿していない部位にはメトロニダゾール単剤の外用剤を投与することができる。

【0048】

本発明の製剤のpHは、3~9、好ましくは4~8の範囲内にあることが望ましい。このようなpHであれば、有効成分を製剤中に安定に融解、分散、配合することができる。また皮膚刺激の発現は個人差があって、まちまちであるが、上記pHの範囲内であれば、一般に皮膚疾患を患い、皮膚組織の破損、皮膚組織の機能の低下等が推測される患者でも皮膚刺激等が少なく使用することができる。

【0049】

外用製剤のpHを調整するために、例えば塩酸、クエン酸、乳酸などの酸、あ

るいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリ等を配合してもよい。

【0050】

本発明の外用剤は、上記のような複合製剤からなるが、その形態は、公知、周知の形態であればよく、特に限定されない。軟膏剤、クリーム剤、ジェル剤、パスタ剤、ジェルなどの半固形物、化粧水、乳液、パック、ローション剤、リンス剤、シャンプー剤などの液剤、含水性または水を含まない貼付剤、石鹸剤の固形物などの皮膚科学的に考え得ることができる外用剤の形態である。

また水性、アルコール性、油性もしくは中性などの懸濁、融解状態の液、あるいはペーストなどの半固形や粉末などの固形物など、何ら限定されない。

特に、頭部のアトピー性皮膚炎または難治性の皮膚疾患を患っている患者の皮膚疾患の治療には、従来または公知のクリームや軟膏などは使用し難いため、シャンプー、ジェル、リンスなどの外用剤形態は極めて有用である。

【0051】

したがって複合製剤は、上記有効成分（A）および（B）に加えて、通常、各種外用剤を形成するための他の任意成分を含むことができる。

このような他の成分としては、メトロニダゾール系化合物（A）および（B）薬剤成分を均一に融解、配合、分散しうる、製剤学的に汎用されている外用製剤基剤であればよく、特に限定されないが、例を挙げれば、オリーブ油、ヒマシ油などの油脂；ミツロウ、ラノリン、ホホバ油などのロウ類；流動パラフィン、ワセリン、セレシン、マイクロクリスタリン、ワックス、スクワランなどの炭化水素；ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸などの高級脂肪酸；乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシルなどのエステル類；セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコールなどの高級アルコール；非イオン性であれば、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、プロピレングリコールモノステアリン酸エステル、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテルなどの界面活性剤；セチル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸ナトリウムなどの陰イオン性；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；精製水、蒸留水

、水など、従来もしくは公知の皮膚科学的に使用でき得る基剤等が挙げられる。  
また目的に応じて微量の香料、着色剤等を配合してもよい。

【0052】

本発明の外用製剤の製造に際しては、従来の製剤学的に公知の製法に準じて製造することができる。

外用剤の製造に際しては、有効成分（A）および（B）は、前記した製剤中の好ましい含有量となる量で配合することが好ましく、他の任意成分（外用基剤）は、外用形態に応じて適宜量で配合することができる。

【0053】

具体的に本発明の外用剤として、軟膏、クリーム剤、ローション剤等の製造にあつては、たとえば、製剤重量全量に対して1.6～5重量%のメトロニダゾール系化合物（A）と、

副作用や薬理学的な薬理効果の所見に基づき薬剤によって変わるが、それぞれ製剤に含有するとしたときの製剤重量全量に対する量で、0.01～0.5重量%の抗真菌剤、0.001～0.1重量%の副腎皮質ホルモン剤、0.01～0.5重量%の抗菌剤またはサルファ剤、0.01～5重量%の抗ヒスタミン剤、0.01～5重量%の抗アレルギー剤、0.005～0.5重量%の抗炎症剤、0.001～0.1重量%の抗生物質、および0.01～5重量%の局所麻酔剤から選ばれる1種類以上の薬剤成分（B）と、

基剤として、0～90重量%の炭化水素、0～90重量%の保湿剤、0～90重量%の界面活性剤、0～50重量%の増粘剤、0～80重量%の蒸留水、精製水などの水、0～2重量%の防腐剤、0～5重量%の緩衝剤またはpH調整剤、0.5～20重量%の高級脂肪酸、0～50重量%の低級アルコール、0～30重量%の高級アルコールを配合することができ、さらにこれに目的に応じて微量の香料、着色剤等を配合することができる。

【0054】

これら抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤の割合はそれぞれ薬効・薬剤の種類、治療目的に応じて、また、基剤の割合はその目的に応じた外用製

剤により変化することができるので、これに限定する物ではない。

【0055】

本発明の外用剤は、医薬品に限定されず、医薬部外品、化粧品等も含む。

さらに本発明の外用剤は、上記のような製剤中のメトロニダゾール系化合物、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤の効果を損なわない限り、これらに加えて他の薬効成分を必要に応じて含んでもよい。

これらの薬効成分としては、公知の清涼成分、ビタミン剤、角質剥離剤、皮膚抑制剤、抗脂漏剤、消炎剤、殺菌剤、鎮痒剤等、また、皮膚疾患に用いることのできる薬物を例示することができ、具体的には、メントール、ビタミンA、B群、C、D、E剤等、サリチル酸、エストラジオール、グリチルリチン酸、塩化ベンザルコニウム、フェノール、カンフル等が挙げられる。また、抗ウイルス剤例えば、アシクロビル、イドクスウリジン、ガンシクロビル、サニルブジン、ザルシタビン、ジダノシン、ジドブジン、ビダラビン、ネビラビン、ホスカルネットナトリウム水和物、メシル酸サキナビル、メシル酸ネルフィナビル、ラミブジン、リトナビル、硫酸インジナビル等、麻薬および覚醒剤類例えば、塩酸エチルモルヒネ、塩酸オキシコドン、塩酸コカイン、塩酸ペチジン、塩酸メタンフェタミン、d1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、酒石酸レバロルファン等、代謝拮抗剤例えば、アクチノマイシンD、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、ウベニメクス、ウラシル、エトポシド、エノシタビン、塩酸アクリラルビシン、塩酸イダルビシン、塩酸イリノテカン、塩酸エピルビシン、塩酸ドウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸ファドロゾール水和物、塩酸ブレオマイシン、塩酸プロカルバジン、塩酸ミトキサントロン、カルボプラチン、カルモフル、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、シクロホスファミド、シスプラチン、シゾフィラン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、ジノスタチンスチマラマー、酒石酸ビノレルビン、ソブゾキサン、チオテパ、テガフル、ドキシフルリジン、ドセタキセル水和物、トレチノイン、ネオカルチノスタチン、ネダプラチン、パクリタキセル、ピカルタミド、ヒドロキシカルバミド、ホスフェストロール、ブスルファン、フルオ



ロウラシル、フルタミド、プロピルチオウラシル、ペントスタチン、ポルフィマーナトリウム、メチルテストステロン、メピチオスタン、G-メルカプトプリンリポシド、メルカプトプリン、メトトレキサート、メルファラン、溶連菌抽出物、硫酸ペプロマイシン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、レンチナン等もまた挙げられる。

【0056】

本発明の外用剤を製造する際には、必要に応じて、酸化防止剤例えばアスコルビン酸、トコフェロール、クエン酸、ジブチルヒドロキシトルエンなど；防腐剤、例えば、デヒドロ酢酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チモールなど；保湿剤、例えば、グリセリン、ラノリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、尿素、ヒアルロン酸ナトリウムなど；増粘剤、例えば、ポリエチレングリコール、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシプロピルセルロースなど；緩衝剤・pH調整剤、例えば、クエン酸、乳酸、塩酸、ホウ酸などの酸、また、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリ；脂質吸収剤など；例えば、カオリン、ベントナイトなどの、従来の外用剤において使用されている公知の製剤成分を添加することもできる。

【0057】

上記のような本発明の外用剤は、皮膚疾患治療用および／または皮膚組織改善用として極めて有用であり、各種の皮膚疾患に対し、例えば、一日2回ないし3回程度皮膚に適用することによって、極めて良好にそれら疾患を治療または皮膚組織を改善し得るものである。

【0058】

このような本発明の外用剤は、具体的に皮膚真菌症（足部白癬、体部白癬、股部白癬を含む白癬）、湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症、女子顔面黒皮症、ビダール苔癬、放射性皮膚炎、日光皮膚炎、皮膚欠乏性湿疹、接触皮膚炎を含む）、皮膚そう痒症（蕁麻疹様苔癬、ストロフルス、固定蕁麻疹を含む）、虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色皰糠疹、ジベルバラ色皰

糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、紅皮症（悪性リンパ腫による紅皮症を含む）、慢性円板症エリテマトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷（癒痕、ケロイドを含む）、凍瘡、天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、痔核、アトピー性皮膚炎、酒さ、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰カンジダ症）、癬風、腋臭または外傷を含む皮膚疾患の治療を目的として使用することができる。

【0059】

また、本発明の外用剤は、皮膚疾患治療目的だけでなく、癒痕、色素沈着、肝斑、雀卵斑等の皮膚組織改善剤としても利用できる。

【0060】

【実施例】

次に本発明を実施例、試験例により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例、試験例に限定されるものではない。

【0061】

実施例 1：外用クリーム剤

処方：

(a) 有効成分

メトロニダゾール	2 g
クロトリマゾール	0.1 g
プロピオン酸クロベタゾール	0.005 g

(b) 油相

モノステアリン酸グリコール	10 g
セタノール	7 g
流動パラフィン	9 g
白色ワセリン	3.5 g

(c) 水相

プロピレングリコール	6.5 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1 g

精製水

全量で 100 g となる量

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 25℃ の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0062】

実施例 2：外用クリーム剤

(a) 有効成分

メトロニダゾール	2 g
リドカイン	0.05 g
吉草酸酢酸プレドニソロン	0.005 g

(b) 油相

モノステアリン酸グリコール	10 g
セタノール	7 g
流動パラフィン	9 g
白色ワセリン	3.5 g

(c) 水相

プロピレングリコール	6.5 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1 g

精製水

全量で 100 g となる量

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 25℃ の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0063】

実施例 3：外用クリーム剤

処方：

(a) 有効成分

メトロニダゾール	2 g
----------	-----

クロラムフェニコール 0. 0 0 1 g

酢酸ヒドロコルチゾン 0. 0 0 1 g

(b) 油相

モノステアリン酸グリコール 1 0 g

セタノール 7 g

流動パラフィン 9 g

白色ワセリン 3. 5 g

(c) 水相

プロピレングリコール 6. 5 g

ラウリル硫酸ナトリウム 1 g

精製水 全量で 1 0 0 g となる量

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 8 5 ℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 2 5 ℃ の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【 0 0 6 4 】

実施例 4：クリーム基剤

処方：

(a) 有効成分

メトロニダゾール 2. 5 g

ケトコナゾール 0. 1 g

(b) 油相

ステアリン酸 5 g

ステアリルアルコール 5 g

流動パラフィン 5 g

ミリスチン酸イソプロピル 1 g

スパン 6 0 1 g

チモール 0. 2 g

(c) 水相

ツィーン 6 0	0. 5 g
プロピレングリコール	5 g
トリエタノールアミン	0. 4 g
蒸留水	全量が 1 0 0 g となる量

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 8 5℃の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 2 5℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【 0 0 6 5 】

実施例 5：外用クリーム剤

処方：

(a) 有効成分

メトロニダゾール	3 g
ピペミド酸三水和物	0. 1 g
プレドニゾン	0. 0 0 1 g

(b) 油相

モノステアリン酸グリコール	5 g
ポリオキシエチレン ( 2 3 ) セチルエーテル	2 g
セタノール	6 g
白色ワセリン	5 g
流動パラフィン	5 g
トリ (カプリル酸カプロン酸) グリセリル	5 g
ミリスチン酸オクチルドデシル	3 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0. 1 g

(c) 水相

プロピレングリコール	7 g
パラオキシ安息香酸メチル	0. 1 g

蒸留水 全量 1 0 0 g とする量

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 8 5℃の温度に保ち、(c) 水

相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 2 5℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0 0 6 6】

実施例 6 : 外用軟膏剤

処方 :

(a) 有効成分

メトロニダゾール	2 g
クロタミトン	1 g
フルオシノロンアセトニド	0. 0 0 1 g

(b) 油相

白色ワセリン	4 5 g
セタノール	2 0 g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	5 g
ツィーン 8 0	2 g
流動パラフィン	5 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0. 1 g

(c) 水相

パラオキシ安息香酸メチル	0. 1 g
蒸留水	全量が 1 0 0 g になる量

製造方法 : (b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 8 5℃の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 2 5℃の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0 0 6 7】

実施例 7 : 外用軟膏剤

処方 :

(a) 有効成分

メトロニダゾール	2 g
----------	-----

塩酸ジフェンヒドラミン 0.2 g

リドカイン 0.1 g

(b) 油相

ステアリルアルコール 7 g

セタノール 3 g

白色ワセリン 30 g

モノステアリン酸グリコール 10 g

スパン 80 1.5 g

流動パラフィン 5 g

(c) 水相

プロピレングリコール 5 g

Tween 80 1 g

蒸留水

全量で 100 g となる量

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(b) 油相を (c) 水相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 25℃ の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0068】

実施例 8：外用軟膏剤

処方：

(a) 有効成分

メトロニダゾール 2 g

硫酸ゲンタマイシン 0.005 g

(b) 油相

モノステアリン酸グリコール 15 g

モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール 3 g

ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル 2 g

セタノール 5 g

ミツロウ 5 g

白色ワセリン

20 g

(c) 水相

蒸留水

全量で 100 g となる量

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(b) 油相を (c) 水相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 25℃ の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0069】

実施例 9：ローション剤

処方：

(a) 有効成分

メトロニダゾール	2 g
吉草酸ベタメタゾン	0.005 g
ビホナゾール	0.05 g

(b) 油相

ステアリン酸	2 g
セタノール	1.5 g
ワセリン	4 g
スクワラン	5 g
トリ（カプリル酸・カプリン酸）グリセリン	2 g
モノオレイン酸ソルピタン	2 g
ポリエチレングリコール	5 g

(c) 水相

ジプロピレングリコール	5 g
トリエタノールアミン	0.7 g
精製水	60 g

(d) 水相

イソプロパノール	10 g
精製水	全量で 100 g となる量



製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 70℃の温度に保ち、(b) 油相を(c) 水相に加え攪拌しながら(a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 40℃の温度に冷却後、(d) 水相を添加し攪拌しながら約 25℃の温度に冷却する。生じたローション剤を適当な気密容器に採取する。

【0070】

実施例 10：貼付剤

処方：

(a) 有効成分

メトロニダゾール	3 g
クロタミトン	1 g
プレドニゾン	0.05 g

(b) 基剤

D-ソルビトール (70%)	30 g
精製水	9 g
カオリン	13 g
酸化チタン	1 g

(c) 基剤

ゼラチン	1 g
精製水	4 g

(d) 基剤

メタリン酸ナトリウム	0.1 g
精製水	1 g

(e) 基剤

ポリアクリル酸ナトリウム	5 g
アクリル酸デンプン 300	1 g
プロピレングリコール	5 g
ヒマシ油	1 g
水酸化アルミナマグネシウム	0.25 g
モノオレイン酸ソルビタン	0.5 g

モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	0.5 g
(f) 基剤	
D-ソルビトール (70%)	14 g
ジブチルヒドロキシトルエン	0.2 g
(g) 基剤	
メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー	3 g
(h) 基剤	
D-ソルビトール (70%)	4.9 g
酒石酸	1.5 g

製造方法：(b) 基剤を約 40℃ の温度に調整し攪拌しながら (d) 基剤を約 60℃ の温度に調整したものを添加し、(c) 基剤を添加し攪拌しながら、(g) 基剤を添加する。これに (a) 有効成分および (e) 基剤の良く混合したものを添加し、(f) 基剤を加え、攪拌しながら (h) 基剤を少しずつ添加する。生じた膏体のうち 14 g を量り、10 cm×14 cm の不織布に均一に塗布し貼付剤を得た。

【0071】

実施例 11：貼付剤（プラスター剤）

処方：

(a) 有効成分

メトロニダゾール	3 g
インドメタシン	1 g

(b) 基剤

流動パラフィン	7 g
ミリスチン酸イソプロピル	3 g
ポリブテン	15 g
1, 3 ペンタジエン共重合樹脂	26 g

(c) 基剤

モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	1.5 g
酸化亜鉛	3 g

酸化チタン	2 g
ジブチルヒドロキシトルエン	0.2 g
クロタミトン	1 g
(d)	
カオリン	6 g
(e)	
天然ゴムラテックス (固形分として)	15 g
合成ゴム SBR (固形分として)	17 g
(f)	
グリセリン	0.25 g
精製水	1 g
ポリアクリル酸ナトリウム	0.05 g

製造方法：(b) 基剤の約 110℃ の温度で混合融解したものを約 90℃ の温度に調整し、(a) 有効成分を添加し、約 70℃ の温度に調整後、これに (c) 基剤と (d) 基剤を混合したものを添加する。これを攪拌しながら (f) 基剤を添加し約 70℃ の温度で (e) 基剤を添加する。生じた膏体を不織布または織布等に 1m<sup>2</sup> 当たり 100 g で展延し、10 cm×14 cm の大きさに切断する。

【0072】

#### 実施例 12：ジェル剤

処方：

##### (a) 有効成分

メトロニダゾール	3 g
塩酸ジフェンヒドラミン	0.5 g
ベタメサゾン	0.01 g

##### (b) 油相

ポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル	1 g
------------------------	-----

##### (c) 水相

ポリエチレングリコール 1500	6 g
ポリオキシエチレングリコール 400	2 g

EDTA二ナトリウム	0. 2 g
(d) 水相	
ジプロピレングリコール	8 g
(e) 水相	
水酸化カリウム	0. 1 g
(f) 水相	
カルボキシビニルポリマー	0. 5 g
メチルセルロース	0. 2 g
精製水	全量で 1 0 0 g となる量

製造方法：(f) 水相を均一に溶解させた後、(c) 水相を添加し、(a) 有効成分を加え加温し、溶解、分散させる。これに (d) 水相に (b) 油相を加え約 6 0℃の温度に加温融解したものを添加する。これを攪拌しながら (e) 水相を加え中和させ、約 2 5℃の温度に冷却する。生じたジェル剤を適当な容器に採取する。

#### 【 0 0 7 3 】

##### 試験例 1：臨床試験例

実際のアトピー性皮膚炎症患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

本発明の外用剤として、実施例 1 で調製した外用クリーム剤を用いた。

なお有効成分としてメトロニダゾールのみを用いた以外は、実施例 1 と同様に調製した外用クリーム剤（メトロニダゾール単剤）を参考試験例として用いた。

対象患者は以下のとおりである。

参考試験対象患者 A：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 4 0 歳の女性

試験対象患者 B：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 3 8 歳の女性

試験対象患者 C：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 5 5 歳の女性

#### 【 0 0 7 4 】

##### 試験方法：

参考試験例として、対象患者 A へ、アトピー性皮膚炎症の顔面に、1 日 2 回メトロニダゾール単剤の外用クリーム剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症

の状態を観察した。

本発明の試験例として、対象患者B及びCへは、アトピー性皮膚炎症の顔面に、1日2回実施例1で製造した外用クリーム剤を、連続3～4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

【0075】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行った。また、4週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

結果を表1に示す。

【0076】

なお、表1中の評価スコアは以下のとおりである。

<皮膚の状態>

- 5：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、疼痛さえも患っている。
- 4：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しが、評価5ほどのことはない。
- 3：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認できるが評価4ほどのことはない。
- 2：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。
- 1：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、正常な皮膚状態である。

<皮膚の掻痒感>

- 3：激しい掻痒感があり、無意識に皮膚を掻く状態。
- 2：少々掻痒感があるが、皮膚を掻くのを留めおくことができる状態。
- 1：全く掻痒感が感じない状態。

【0077】

【表 1】

表 1

患者	状態	開始時	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	総合 評価
A	皮膚の状態	5	5	3	2	2	1	1
	掻痒感	3	3	3	2	2	1	1
B	皮膚の状態	5	4	3	2	2	1	1
	掻痒感	3	2	1	1	1	1	1
C	皮膚の状態	5	4	3	1	1	—	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	—	1

【0 0 7 8】

以上のように、4 週後には患者 A、B、C ともに健康な人と変わらない皮膚状態になったが、メトロニダゾール単独の外用剤を塗布した患者 A より本発明の複合剤である実施例 1 の外用クリーム剤を塗布した患者 B 及び C の患者が早めに掻痒感がなくなり、また、皮膚の改善も早かった。なお、患者 C は第三週の時点でアトピー性皮膚炎の症状が確認できなかったため、本人の希望により第三週の時点で塗布を終了した。

また、臨床試験の結果、患者 A より患者 B および C の方がステロイド剤などの副腎質ホルモンを使用していた患者の皮膚状態にみられる肝斑、雀卵斑などの色素沈着、瘢痕などが本発明による外用剤を使用したことにより、より減少または消失したことを確認できた。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるようなりバウンド等は認められなかった。

【0 0 7 9】

試験例 2：臨床試験例

実際のアトピー性皮膚炎症患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

本発明の外用剤として、実施例 3 で調製した外用クリーム剤を用いた。

なお有効成分としてメトロニダゾールのみを用いた以外は、実施例 3 と同様に調製した外用クリーム剤（メトロニダゾール単剤）を参考試験例に用いた。

【0080】

試験方法：

参考試験例として、試験例 1 の対象患者 A のアトピー性皮膚炎症を罹患している左腕へ、1 日 2 回外用クリーム剤（メトロニダゾール単剤）を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

本発明の試験例として、対象患者 A のアトピー性皮膚炎症を罹患している右腕へ、1 日 2 回実施例 3 で製造した外用クリーム剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

【0081】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3 日後、1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後にスコア化し評価を行った。また、4 週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

結果を表 2 に示す。表 2 中の評価スコアは表 1 と同様である。

【0082】

【表 2】

表 2

患者 A	状態	開始時	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	総合評価
左腕	皮膚の状態	4	4	3	2	2	1	1
	掻痒感	3	3	2	2	1	1	1
右腕	皮膚の状態	4	3	2	2	1	1	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	1	1

【0083】

以上のように、同一患者 A の同症状において、左・右腕の皮膚状態は 4 週間後には改善になったが、メトロニダゾール単剤の外用剤を塗布した左腕より本発明の複合剤である実施例 3 の外用クリーム剤を塗布した右腕の方が早めに掻痒感がな

くなり、また、皮膚の改善も早かった。

また、臨床試験の結果、ステロイド剤などの副腎質ホルモンを使用していた患者の皮膚状態にみられる肝斑、雀卵斑などの色素沈着、癬痕などが本発明による外用剤を使用したことにより、より健康人に近い皮膚状態になったことを確認した。その後、左腕にも右腕に使用した外用クリーム剤を塗布すると右腕と同じ皮膚状態に改善した。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるようなリバウンド等は認められなかった。

【0084】

試験例 3：臨床試験例

実施例で製造された外用剤を実際の湿疹／かぶれおよび脂漏性皮膚炎等に罹患している患者に適用して、その治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者 D：化粧かぶれに罹患している年齢 60 歳の女性

対象患者 E：脂漏性皮膚炎に罹患している年齢 34 歳の男性

対象患者 F：腋臭症に罹患している年齢 33 歳の男性

対象患者 G：虫刺症（だに）に罹患している 45 歳の男性

対象患者 H：白癬に罹患している年齢 57 歳の男性

対象患者 I：アクネに罹患している年齢 30 歳の女性

対象患者 J：頭部に化膿した皮膚炎を患っている年齢 28 歳の男性

【0085】

対象患者 K：首に疱疹状皮膚炎（水膨れ）に罹患している年齢 25 歳の男性

対象患者 L：上腕部にかぶれによる湿疹による化膿に罹患している年齢 24 歳の男性

対象患者 M：指間にカンジダ症に罹患している年齢 45 歳の女性

対象患者 N：背中に乾燥性湿疹に罹患している年齢 63 歳の男性

対象患者 O：肩に腫脹および湿疹に罹患している年齢 63 歳の男性

対象患者 P：額に初期のヘルペスに罹患している年齢 33 歳の男性

対象患者 Q：下肢に乾燥性湿疹に罹患している年齢 23 歳の女性



【 0 0 8 6 】

試験方法：

対象患者DおよびE、Fへは、実施例3で製造した外用クリーム剤を1日2回連続4週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者Gへは実施例6で製造した外用軟膏剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者Hへは実施例4で製造した外用クリーム剤を1日2回連続4週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者Iへは実施例2で製造した外用クリーム剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者Jへは実施例12で製造したジェル剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

【 0 0 8 7 】

対象患者Kへは実施例5で製造した外用クリーム剤を1日2～3回症状が改善まで塗布し、その効果を観察した。

対象患者Lへは実施例8で製造した外用軟膏剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者Mへは実施例9で製造したローション剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者Nへは実施例10で製造した貼付剤を1日1～2回連続3週間にわたり貼付し、その効果を観察した。

対象患者Oへは実施例11で製造したプラスター剤を1日1～2回連続3週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者Pへは実施例1で製造したクリーム剤を1日2～4回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者Qへは実施例7で製造した外用軟膏剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

【 0 0 8 8 】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状

況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行った。また、4週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

結果を表3に示す。

【0089】

なお、表3中の評価スコアは以下のとおりである。

<皮膚の状態>

- 5：健康人の皮膚とは比較にならないほど皮膚炎症状が激しい。
- 4：皮膚の炎症は評価5のほどはない。
- 3：皮膚の炎症は確認できるが評価4のほどはない。
- 2：皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。
- 1：健康人と比べてほとんど変わらない正常な皮膚状態である。

<掻痒感の状態>

- 3：激しい掻痒感があり、無意識に皮膚を掻く状態。
- 2：少々掻痒感があるが、皮膚を掻くのを留めおくことができる状態。
- 1：全く掻痒感が感じない状態。

<においまたは疼痛の状態>

- 3：いやなにおいがする。ジンジンする痛みがある。
- 2：気を付けるとにおいがある程度。さわらなければ気にならない痛み。
- 1：全くいやなにおいが無い。さわっても全く痛みがない。

【0090】

【表3】

表3

患 者	評 価	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
D	皮膚の状態	5	5	4	3	2	2	2
	掻痒感	3	2	1	1	1	1	1
E	皮膚の状態	4	3	2	2	1	1	1
	掻痒感	3	2	1	1	1	1	1
F	皮膚の状態	3	2	1	—	—	—	1
	におい	3	1	1	—	—	—	1
G	皮膚の状態	3	2	1	—	—	—	1
	掻痒感	3	1	1	—	—	—	1
H	皮膚の状態	5	4	3	3	2	2	2
	掻痒感	3	2	2	1	2	1	2
I	皮膚の状態	4	3	2	2	1	1	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	1	1
J	皮膚に状態	4	2	2	1	—	—	1
	疼痛	3	1	1	1	—	—	1
K	皮膚の状態	4	2	1	1	—	—	1
	掻痒感	3	1	1	1	—	—	1
L	皮膚の状態	3	2	1	—	—	—	1
	疼痛	3	1	1	—	—	—	1
M	皮膚の状態	4	3	1	1	1	—	1
	疼痛	2	2	1	1	1	—	1
N	皮膚の状態	4	4	3	2	2	—	2
	掻痒感	3	3	1	1	1	—	1
O	皮膚の状態	3	3	2	2	2	—	2
	疼痛	3	3	2	1	1	—	1
P	皮膚の状態	3	1	—	—	—	—	1
	掻痒感	3	1	—	—	—	—	1
Q	皮膚に状態	4	3	2	1	1	—	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	—	1

【0091】

以上のように、本発明の外用クリーム剤は、多様な皮膚炎の治療に際し、塗布開始後3～7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3から4週間後には正常皮膚と変わらない状態になった。患者Dについては約6ヶ月の長期間ステロイド剤を使用

していたためその副作用で皮膚がケロイド状になってはいるが、皮膚炎はおさまっている。患者Hについては白癬における疾患が約40年という長期のため4週間後では完治していないが皮膚状態は数段良くなっている。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

#### 【0092】

また、ここでは表記していないが、本発明の実施例1の外用クリーム剤を使用すると蚊などの軽い虫さされ、軽い発疹、草まけ等の炎症では約30～60分ぐらいでかゆみ、腫れなどがなくなり、ニキビ等の初期であれば翌日にはその存在がなくなっている。また、擦り傷等の軽いけが等も他の消毒剤例えば、市販のマーキュロクロム等を使用するよりも短い時間で完治することが分かっている。

#### 【0093】

##### 【発明の効果】

以上のようにメトロニダゾール系化合物と、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤のうちの1種類以上の薬剤成分とを有効成分として含有する複合剤からなる本発明の外用剤は、副作用がなく優れた治療効果が得られた。

#### 【0094】

現在市販されている抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗生物質等含有されている外用剤は治療効果もそれなりにあるが、副作用が発現する場合もある。本発明のメトロニダゾールを主薬とする複合剤は、他の薬剤の含有量が市販されているものより微量な量でそれら複合剤の相互作用により、治療効果が顕著に現れるばかりでなく、副作用も確認できなかった。

よって、ステロイド系外用剤に代わる皮膚疾患の治療にメトロニダゾール外用剤は極めて有用な外用剤であるが、本発明のメトロニダゾール系化合物を主体とする複合剤はさらに有用な外用剤であり、その医学的、皮膚科学的な貢献は多大なもので、現時点では皮膚疾患における治療上に最も利用価値があるものと思える。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副作用がなく優れた治療効果を得ることができる皮膚疾患治療用および皮膚組織改善用外用剤の提供。

【解決手段】 (A) 請求項 1 に式 (I) で示されるニトロイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩と、

(B) 抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質および局所麻酔剤から選ばれる 1 種類以上の薬剤成分とを有効成分として含有する複合製剤からなる皮膚疾患治療用および／または皮膚組織改善用外用剤。

前記 (I) で示される化合物は、2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethanol すなわちメトロニダゾールであることが好ましい。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [599101829]

1. 変更年月日 1999年 7月21日

[変更理由] 新規登録

住 所 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

氏 名 株式会社昭栄